AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Direktor: Professor Dr. Haffner

Ueber Narkose-, Krampf- und Blutdruckwirkung einfacher organischer Salze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Kurt Hoehne

aus Lübeck

1937

Buchdruckerei Bölzle (vorm. Tübinger Studentenwerk)

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die narkotische Wirksamkeit einfacher Fettsäuren bzw. ihrer neutralen Salze an sich ist bekannt. Eingehende systematische Untersuchungen darüber liegen jedoch nicht vor. Das ist verständlich, denn infolge ihrer geringen Wirksamkeit beanspruchten sie bisher kein praktisches Interesse. Immerhin haben wir mit intravenösen Injektionen gute und tiefe Narkosen erzielen können. Darum haben wir noch einmal geprüft, ob sich diese Substanzen mit den bisher fast ausschließlich zur venösen Narkose benützten Barbitursäurederivaten irgendwie vergleichen lassen. Von theoretischem Interesse waren daneben aber auch die drei folgenden Fragen:

1. In welchem Verhältnis steht die narkotische Wirksamkeit zu der pharmakologischen Kalkfällungswirkung der Fettsäuren?

2. Welche Beziehungen bestehen zwischen narkotischer Wirksamkeit und der hauptsächlich bisher bei aromatischen Säuren beachteten Krampfwirkung?

3. Haben die genannten Substanzen einen entscheidenden Einfluß auf Kreislauf und Atmung?

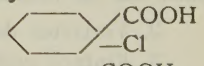
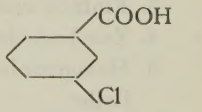
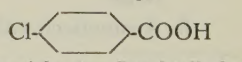
In gleichzeitig laufenden Arbeiten*) des Instituts wurden dieselben Säuren in subkutaner Injektion auf ihre narkotische Wirkung an der Maus sowie ihre lokalanästhetische Wirkung auf den Nervenstamm und schließlich ihre kalkfällende und hämolytische Wirksamkeit untersucht. So gruppiert sich diese Arbeit in drei Abschnitte, deren erster über die Narkose- und Krampfwirkung im allgemeinen, deren zweiter daran ganz eng anschließend über die Bedeutung der Kalkfällung im besonderen und deren dritter über Blutdruck und Atmungswirkung der Substanzen Aufschluß geben soll.

Bevor wir zur Beschreibung der Arbeitsweise übergehen, sollen kurz die untersuchten Substanzen charakterisiert werden. Man kann sie in sechs Gruppen einteilen:

1. Gesättigte Fettsäuren der aliphatischen Reihe von der Ameisensäure bis zur Stearinsäure.
2. Vertreter der ersten Reihe mit verzweigten Ketten.
3. Einfach und mehrfach ungesättigte aliphatische Fettsäuren.
4. Zweibasische organische Säuren.
5. Halogensubstituierte Vertreter der aliphatischen und aromatischen Reihe.
6. Aromatisch-substituierte gesättigte und ungesättigte Fettsäuren.

*) Vgl. Diss. Nonnenmacher und Diss. Henkel.

Tabelle 1

Gruppe	Name	Konsistenz	Molargewicht	Kalkfällung*)	Krämpfe	Formel
1.	Ameisensäure	fl.	46,0		+	HCOOH
	Essigsäure	fl.	60,0		+	CH_3-COOH
	Propionsäure	fl.	74,1	—	—	C_2H_5-COOH
	Buttersäure	fl.	88,1		—	C_3H_7-COOH
	Valeriansäure	fl.	102,1	—	—	C_4H_9-COOH
	Capronsäure	fl.	116,1	$\frac{m}{2}$	—	C_5H_{11}-COOH
	Caprylsäure	fl.	144,1	$\frac{m}{32}$	—	C_7H_{15}-COOH
	Caprinsäure	fest	172,2	$\frac{m}{512}$	+	C_9H_{19}-COOH
	Laurinsäure	fest	200,2		+	$C_{11}H_{23}$-COOH
	Stearinsäure	fest	284,0		—	$C_{17}H_{35}$-COOH
2.	Isobuttersäure	fl.	88,1		+	$(CH_3)_2$>CH-COOH
	Isovaleriansäure	fl.	102,1	—	—	$(CH_3)_2$>CH-CH_2-COOH
	Diäthylessigsäure	fl.	116,1	—	—	$(CH_3$-$CH_2)_2$>CH-COOH
	Isocapronsäure	fl.	116,1	—	—	$(CH_3)_2$>CH-CH_2-CH_2-COOH
3.	Crotonsäure	fest	86,1	—	+	CH_3-CH=CH-COOH
	Tiglinsäure	fest	100,1	—	—	CH_3-CH=C(CH_3)-COOH
	Oelsäure	fest	282,3		—	C_8H_{17}-CH=CH-C_7H_{14}-COOH
	Diallylacetylbutters.	fl.	182,0	$\frac{m}{1}$	—	$(CH_2$=CH-$CH_2)_2$CH-CO-$(CH_2)_3$-COOH
4.	Oxalsäure	fest	90,0		+	COOH / COOH
	Maleinsäure	fest	116,0		+	CH-COOH // CH-COOH
5.	Trichloressigsäure	fest	163,4	—	+	CCl_3-COOO
	Brombuttersäure	fl.	167,0	—	+	CH_3-CH_2CHBr-COOH
	i-Bromvaleriansäure	fest	181,1	—	+	CH_3-CH-CHBr-COOH / CH_3
	Ortochlorbenzoesäure	fest	156,5	$\frac{m}{4}$	+	
	Metachlorbenzoesäure	fest	156,5	$\frac{m}{8}$	+	
	Parachlorbenzoesäure	fest	156,5	$\frac{m}{8}$	+	

*) nach Nonnenmacher, die Fällung tritt ein bei dem verzeichneten Bruchteil der molaren Konzentration.
— bedeutet bei $\frac{m}{1}$ noch keine Fällung

Gruppe	Name	Konsistenz	Molargewicht	Kalkfällung*)	Krämpfe	Formel
6.	Phenylacrylsäure	fest	148,1	$\frac{m}{32}$	—	C_6H_5-CH=CH-COOH
	Phenylpropionsäure	fest	150,1	$\frac{m}{2}$	—	C_6H_5-CH_2-CH_2-COOH
	Aethylphenylacryls.	fest	176,0	$\frac{m}{8}$	+	C_6H_5-C(C_2H_5)=CH-COOH
	Propylphenylacryls.	fest	192,0	$\frac{m}{16}$	+	C_6H_5-C(CH_2-CH_2-CH_3)=CH-COOH
	Diphenylessigsäure	fest	212,0		+	$\frac{C_6H_5}{C_6H_5}$>CH-COOH

*) nach Nonnenmacher, die Fällung tritt ein bei dem verzeichneten Bruchteil der molaren Konzentration.
— bedeutet bei $\frac{m}{1}$ noch keine Fällung

Vorstehende Tabelle 1 gibt über die untersuchten Säuren genauere Auskunft. Alle diese Säuren wurden als Natriumsalze verwandt und mit Bromthymolblau auf Blutreaktion eingestellt. Wenn im folgenden von Säuren die Rede ist, sind immer die Natriumsalze dieser Säuren gemeint. Ausgangslösung war stets die 1-molare Lösung. Lediglich Laurinsäure, Stearinsäure, Oelsäure, Maleinsäure, Oxalsäure und Phenylacrylsäure liessen sich nicht auf diese Konzentration bringen. Meist erlaubte jedoch deren höhere Wirksamkeit geringere Konzentrationen.

Arbeitsweise.

1. Narkoseversuche.

Sie wurden erstens an Kaninchen — von 700—5000 g — vorgenommen, wobei die kleinen Kaninchen aber lediglich dann benutzt wurden, wenn nur geringe Mengen der zu untersuchenden Substanz zur Verfügung standen. Zweitens wurden, — zum Teil aus Sparsamkeitsrücksichten — auch Mäuse (von 10—20 g) benutzt. Die Injektion geschah beim Kaninchen in die Ohrvene, bei den Mäusen in die Schwanzvene. Sämtliche Injektionen wurden relativ langsam vorgenommen (am Kaninchen 2—10 ccm pro Minute). In vielen Fällen wurde die Injektion nur nach Eintritt der Wirkung dosiert. Bei den teilweise recht erheblichen Mengen, die zur Erreichung einer Narkose injiziert werden mußten, wurden die Lösungen zuweilen erwärmt. Auch haben wir uns noch einmal

selbst davon überzeugt, daß die osmotische Wirkung das Bild nicht wesentlich beeinflußt. Bis zu 15 ccm einer 2-molaren Kochsalzlösung pro kg Körpergewicht, konnten ohne jeden Effekt eingespritzt werden.

Die Feststellung der Wirkung geschah an Hand einer Narkosegradskala (Tabelle 2), bei deren Aufstellung wir absichtlich darauf bedacht waren, den Narkoseverlauf nicht zu sehr durch Reflexversuche zu stören.

Tabelle 2.

Skala der Narkosegrade (NG) für Kaninchen.

1. Ataxie, verlangsamte Bewegung.
2. Stillesitzen.
3. Bauchlage.
4. Hinterhand in Seitenlage.
5. Vorderhand in Schlafstellung, Seitenlage duldend.
6. Spontane Seitenlage, durch Lärm leicht aufschreckbar, aber liegen bleibend.
7. Spontane Seitenlage, durch Lärm schwer aufschreckbar.
8. Spontane Seitenlage, Reaktion erst bei (leichter) Berührung.
9. Spontane Seitenlage, Schmerz löst Abwehrbewegung aus.
10. Spontane Seitenlage, schwache Reaktion auf Schmerz.
11. Spontane Seitenlage, Cornealreflex negativ.
12. Sehr schwerer, lebensbedrohender Zustand.

Die Narkosen dauerten selten über $^1/_2$ bis 1 Stunde an, so daß es relativ leicht war, die auf unmittelbarer Narkose beruhende Wirkung zu entscheiden. Spättodesfälle wurden kaum beobachtet.

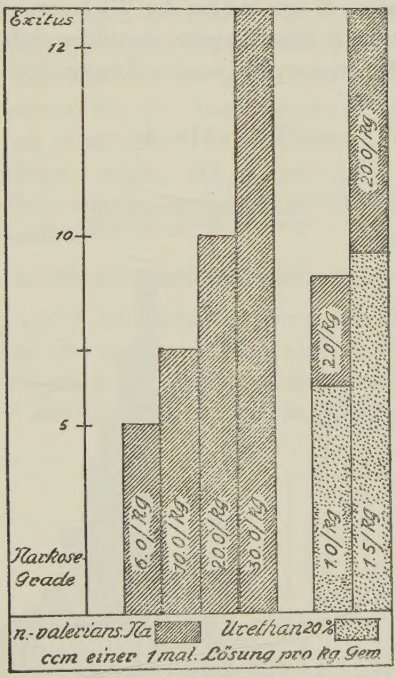
2. Blutdruckversuche.

Die Blutdruckversuche wurden in der üblichen Anordnung vorgenommen. Der Druck in der Carotis wurde mit einem Membranmanometer aufgeschrieben, dessen Ausschläge durch ein parallel zu schaltendes Quecksilbermanometer geeicht wurden. Zur Verhinderung der Gerinnung wurde die Trendelenburgsche Anordnung mit langsamer Infusion von

Sodalösung benützt. Die Atmung wurde mit Trachealkanüle geschrieben. Sämtliche Tiere erhielten 1—2 Stunden vor dem Versuch 1,5 g pro kg Urethan in 20 %iger Lösung peroral. Bei den Blutdruckversuchen wurde möglichst $^1/_3$ bis $^1/_2$ der „normalen schlafmachenden" Dosis benützt. Die „normale schlafmachende" Dosis soll in diesem Falle die Anzahl von ccm einer 1-molaren Lösung pro kg Körpergewicht bedeuten, die geeignet ist, das Versuchstier in einen Schlafzustand zu bringen, in dem es Seitenlage gerade duldet. Dieser Narkosegrad liegt in unserer Skala etwa bei 5.

Um festzustellen, in welchem Umfange die Wirkung der untersuchten Substanzen durch die Basisnarkose mit Urethan beeinflußt wird, nahmen wir nach dieser Richtung einige Versuche vor. Die Tiere bekamen zu ihrer peroralen Basisnarkose, ohne operiert zu werden eine Fettsäure eingespritzt. Die Wirkung veranschaulicht Tabelle 3.

Tabelle 3.



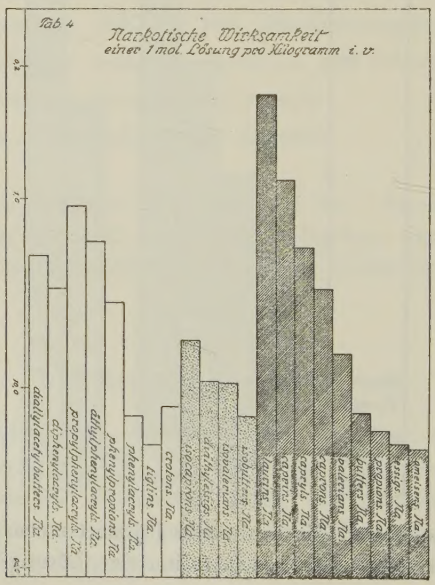
(Auf der Tabelle sind die intravenös injizierten ccm pro kg angegeben; bei valerians. Natr. war die Konzentration der Lösung 1 molar, bei Urethan 20 %).

Zu dieser Tabelle 3 wäre zunächst zu bemerken, daß, wie nicht anders zu erwarten war, unsere Narkoseskala in keiner einfachen Proportion zu den verwendeten Dosen stand. Im übrigen ist daraus ersichtlich, daß 10 ccm einer 1-molaren Lösung n/Valeriansäure venös in der Narkosetiefe etwa 1,5 g pro kg Urethan peroral entsprechen. Schließlich zeigt die Tabelle noch, daß auch durch $^1/_2$ der „normalen Dosis“ noch eine ausgesprochene Schlafvertiefung zu erzielen ist. Das hat sich auch bei den Blutdruckversuchen immer wieder bestätigen lassen.

Versuche

Die narkotische Wirksamkeit der einzelnen Substanzen ist in Tabelle 4 übersichtlich zusammengestellt. Es sind in ihr die reziproken Werte der normalen schlafmachenden Dosen in logarithmischem Maßstab neben einander gestellt. Die Definition dieser Dosen wurde schon Seite 7 oben gegeben. Die reziproken Werte stellen die Wirkungsgrade der Substanzen dar. Im übrigen enthält diese Tabelle sämtliche Substanzen, mit denen eine einwandfreie Narkose erzielt werden konnte (siehe Tab. 4).

Tabelle 4



Aus dieser Tabelle lassen sich folgende Feststellungen machen:

1. Bei den gesättigten aliphatischen Fettsäuren steigt mit der Länge der Kette auch die narkotische Wirksamkeit der Substanz rasch an (ähnlich dem Richardsonschen Gesetz). Auch die Ameisensäure nimmt nicht, wie behauptet, eine Sonderstellung ein.

2. Die Isosäuren sowie die ungesättigten aliphatischen Säuren lassen diese Tatsachen nicht so deutlich erkennen. Unter letzteren ist die Diallylacetylbuttersäure wegen ihrer starken Wirksamkeit bemerkenswert.

3. Die aromatisch substituierten Säuren sind fast alle sehr stark wirksam. Das steht in guter Uebereinstimmung mit ihrer großen Zahl von Kohlenstoffatomen.

Um nun auch die Wirksamkeit anderer Dosen und die Wirkungsdauer der Narkose anschaulich zu machen, ist weiterhin die Tabelle 5 aufgestellt worden (s. Seite 16), in der die Narkosekurven gleichzeitig mit den Blutdruckkurven eingetragen sind. Diese Tabelle 5 zeigt, daß mit der Dosis Tiefe und Dauer der Narkose zunehmen. Für eine Reihe von Substanzen hat sich eine besonders kurze, für andere eine länger anhaltende Narkose als charakteristisch erwiesen. Bei den gesättigten aliphatischen Fettsäuren nimmt die Narkosedauer von der Propionsäure an mit steigender Länge der Kette ständig ab, steht somit im umgekehrten Verhältnis zur Wirkungsstärke. Ueberhaupt zeigen alle Säuren mit vielen Kohlenstoffatomen, darunter eben auch die aromatisch substituierten eine verhältnismäßig kurze Narkosedauer.

Die Versuche an Mäusen sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

Beziehung zur Calciumfällung. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Frage der Calciumfällung sind in Tab. 6 und 7 dargestellt, wobei die Tabelle 6 die Wirkung der einzelnen Substanzen für sich und Tabelle 7 die Kombination von kalkfällenden Substanzen und Calcium zeigt.

Tabelle 6.

Wirkung von Calcium und calciumfällenden Mitteln an der Maus.

ccm 1 mol. Lösung pro kg	Substanz	End-wirkung	Zeit	Symptome
6,25	$CaCl_2$	tot	sofort	Atemstillstand
4,75	$CaCl_2$	lebt	—	Atemvertiefung
2,10	$CaCl_2$	lebt	—	geringe Atemvertiefung
2,8	Oxals. Na.	tot	sofort	Krämpfe, Atemstillstand
2,7	Oxals. Na.	tot	sofort	Krämpfe, Sprünge, Atemstillstand
2,5	Oxals. Na.	tot	n. 12 Std.	Krämpfe
1,8	Oxals. Na.	lebt	—	Spasmen
0,63	Laurins. Na.	tot	n. $^1/_2$ Min.	Krämpfe, Atemstillstand
0,44	Laurins. Na.	lebt	—	nichts
3,1	Caprins. Na.	tot	sofort	Atemstillstand
2,5	Caprins. Na.	tot	sofort	Atemstillstand
1,25	Caprins. Na.	lebt	—	10 Sek. Atemnot u. Seitenlage
1,00	Caprins. Na.	lebt	—	6—8 Sek. Atemnot u. Seitenlage

Zunächst sei betont, daß Ca-Fällung und Narkose nichts miteinander zu tun haben. Im Gegenteil zeigt Tabelle 5 die besten Narkosen mit Substanzen, die kein Calcium fällen. Daß trotz der Calciumfällung auch bei den hohen Fettsäuren noch leichte Narkosewirkungen erzielt werden,

Tabelle 7.

Versuche zur Aufhebung der Calciumfällung.

1. Injektion ccm 1 mol. Lösung pro kg	Substanz	Wirkung	2. Injektion*) ccm 1 mol. Lösung pro kg	Substanz	Wirkung
Maus					
2,1	$CaCl_2$	Atemvertiefung	2,8	Oxals. Na	sofort Krämpfe, Atemstillstand, Tod
1,65	$CaCl_2$	keine	2,8	Oxals. Na	sofort Krämpfe, Atemstillstand, Tod
2.20	Oxals. Na	leichte Krämpfe	2,2	$CaCl_2$	sofort Krämpfe, Atemstillstand, Tod
1,90	Oxals. Na	Zittern leichte Krämpfe	1,5	$CaCl_2$	erst Besserung, nach 1/2 Min. Krämpfe, Atemstillstand, Tod
2,25	Oxals. Na	Krämpfe, Sprünge	4×0,75	$CaCl_2$	nach der 1. Ca-Injekt. keine Krämpfe mehr, nach jeder weiteren kurzer Atemstillstand, lebt
1,90	Oxals. Na	Krämpfe	0,85	$CaCl_2$	Krämpfe schwinden, komm. nach 1/2 Min. wieder, Tod
Kaninchen					
1,3	Oxals. Na	sofort Krämpfe	1,5	$CaCl_2$	Streckkrämpfe, Atemstillstand, Ca ohne Wirkung, Tod
1,6	Oxals. Na	nach 2—3 Min. Spasmen	2,9	$CaCl_2$	allmählich Atemstillstand, Ca ohne Wirkung Tod
Maus					
4,75	$CaCl_2$	stark Atemvertiefung	0,9	Laurins Na	Krämpfe, Atemstillstand, bald tot
0,73	Laurins. Na	Krämpfe	4,15	$CaCl_2$	sofort Krämpfe, Atemstillstand, tot
0,85	Laurins. Na	Krämpfe	1,3	$CaCl_2$	erst Besserung, nach mehr Ca Atemstillst. Lungenödem, tot
2x0,42	Laurins. Na	Krämpfe	2x0,11	$CaCl_2$	nach jed. Laurininjektion 0,11 Ca, Nachlassen der Krämpfe, Narkose, nach 1/4 Std. Lungenödem, tot
Kaninchen					
0,22	Laurins. Na	Krämpfe	0,85	$CaCl_2$	Atemstillstand, Ca ohne Wirkung, tot
1,00	Caprins. Na	Krämpfe	0,67	$CaCl_2$	Atemstillstand, Ca ohne Wirkung, tot

*) Die zweite Injektion erfolgte, wenn die Wirkung der 1. Injektion deutlich war

ist lediglich der mit der Kettenlänge ebenfalls stark ansteigenden Narkosewirkungsstärke zu verdanken. Die Wirkung der Calciumfällung macht sich bei Kaninchen in plötzlichen Krämpfen, Sprüngen und Atemstillstand kenntlich, ehe es zur tiefen Narkose kommt. Die Cornealreflexe verschwinden fast augenblicklich. Vergleichende Kontrollen mit oxalsaurem Natrium bestätigten das Krampfbild der Vergiftung durch Calciumfällung sehr gut. Bei Mäusen ist das Bild ähnlich.

Auch wenn die Anfangssymptome geringfügig waren, sind doch fast alle Tiere diesem Krampfanfall schnell erlegen. Die Versuche, mit Calciuminjektionen die Tiere zu retten, führte bei Kaninchen zu keinem positiven Ergebnis: kein Tier konnte erhalten werden. Bei Mäusen ließ sich der Krampf von Laurinsäure und Oxalsäure durch Calciuminjektion bei besonders abgestimmter Dosierung zuweilen aufheben. Vielleicht deshalb, weil in diesem Fall das Calcium sehr viel schneller als bei Kaninchen an Ort und Stelle gelangt. Aber bei Laurinsäure entstand bald darauf ein schaumig roter Ausfluß aus der Schnauze (Lungenödem höchstwahrscheinlich) und die Tiere gingen an Atemnot ganz schnell zugrunde. Dieses Oedem entstand nur bei der Kombination von Laurinsäure und Calcium, aber niemals durch eines der Mittel allein. Alle diese Tatsachen sind aus den oben genannten Tabellen ersichtlich.

Andersartige Krampfwirkungen. Außer diesen Kalkfällungs-Krämpfen konnten wir noch eine andere Krampfart beobachten, die nicht an Calciumfällung gebunden war, das Bild nicht so beherrschte wie diese und gewöhnlich auch nicht zum Tode führte. Diese Krämpfe traten vor der eigentlichen Narkose auf und man hatte den Eindruck, daß mit steigender Narkosentiefe die Krämpfe abnehmen. So ereignete sich bei einer Injektion von 16 ccm einer 1-molaren Isobuttersäurelösung pro kg bei einem Kaninchen ein Todesfall, während im Gegensatz dazu sogar 30 und 32 ccm nach kurzem Krampfstadium schöne lange Narkose zeigten. Aehnlich konnte man auch bei Ameisensäure und Crotonsäure derartige Krämpfe in leichter Form beobachten. Auch Aethylphenylacrylsäure und Propylphenylacrylsäure zeigten krampfähnliche Zustände. Bei einer gewissen Menge dieser Substanzen trat bei den Tieren starke Unruhe auf und sie warfen den Kopf krampfhaft in den Nacken. Injizierte man weiter, so erfolgte schnell eine Narkose. Durch besonders schonende Injektion konnte man diese Krämpfe mildern. Aber es sei ausdrücklich betont, daß es sich hier nicht etwa um Schmerzreaktionen handelte.

Eine dritte Art von Krämpfen, die insbesondere an Mäusen studiert wurde, zeigten die halogensubstituierten Substanzen. Wir bringen diese Ergebnisse u. a. in der Tabelle Nr. 8.

Tabelle 8.

Krämpfe und Narkosen an Mäusen.

Die Zahlen bedeuten ccm 1-molare Lösung pro kg.

Substanz						
Ameisensaures Na	23,0	schnell injiziert, Krämpfe, tot	28,6	langs. injiziert, 10 Min. leichte Sedation (stillsitzen)	40,0	langsam injiz., 10 Min. Bauchlage, Erholung
Essigsaures Na	21,0	deutliche Sedation, 4—5 Min.	22,0	Sedation, Krämpfe, Atemstillstand, tot	16,0	Ataxie, Krämpfe, Atemstillstd. Erholung + Sedation
Caprins. Na	3,1	Krämpfe, Atemstillstand, tot	2,5	Atemstillstand, tot	1,25	10 Sek. Atemstillstand Seitenlage Erholung
Laurins. Na	0,63	Krämpfe, Atemstillstand, tot	0,44	keine Wirkung		
Phenylacryls. Na	7,0	erst Bauchlage, später stillsitzen 30 Min.				
Diphenylacryl. Na	3,6	Krämpfe, Atemstillstand, Erholung, Sedation	4,15	Min. lang Krämpfe, Atemstillstand, tot		
Brombuttersäure Na	10,0	erst Hypnose, später Krämpfe tot nach 6 Std.	19,2	stille sitzen, nach 1/2 Std. tot		
o-Chlorbenzoes. Na	14,0	erst gute Hypnose, später Krämpfe, tot nach 1 Std.				
m-Chlorbenzoes. Na	11,5	starke Sedation, bei Berührung Krämpfe, tot nach 5 Std.				
p-Chlorbenzoes. Na	9,0	starke Sedation, n. 20 Min. Krämpfe, tot nach 6 Std.				
Maleins. Na	11,0	Schock, Sedation, n. 10 Min. Krampf Tod				
Isocaprons. Na	16,0	Atemstillstand, Erhol., dann gt. Narkose (Bauchl.) 15 M.				
Crotons. Na	24,0	deutl. Sedation, 15 Min., läuft im Kreis, lebt				
Tiglins. Na	19,0	Sedation 12 Min.				

Gerade bei den genannten Halogenderivaten zeigten die Mäuse leichtes, bei Berührung starkes Zittern; daneben auch Sedation. Da das Ganze aber mehr den Eindruck einer schweren Vergiftung machte, fand diese Sedation in den Tabellen keine Berücksichtigung. Bei Kaninchen waren die Ergebnisse teilweise abweichend. Die Versuche wurden aber nicht weiter ausgedehnt. Deshalb wird hier auf genauere Angaben verzichtet.

Aus der Tabelle 1, in der die Krampfwirkung aller untersuchten Substanzen notiert ist sieht man, daß in allen sechs Gruppen Krampfgifte vorkommen. Man sieht weiter, daß diese Krampfwirkung nicht an bestimmte Kohlenstoffzahlen gebunden ist. Wenn man von den Halogenderivaten absieht, hat eigentlich nur Oxalsäure und eventuell Maleinsäure, die in den andern Tabellen deshalb auch nicht aufgenommen worden ist, reine Krampfwirkung. Dabei ist jedoch die Wirkung von Oxalsäure und Maleinsäure etwas verschieden. Entgegen der Erwartung zeigten die aromatisch substituierten Säuren nicht immer Krämpfe, aber stets, zum Teil recht beträchtliche, narkotische Wirkung. Als reine Narkotika könnte man am ehesten die n-Valeriansäure, die Diäthylessigsäure und Phenylpropionsäure ansprechen.

Blutdruckversuche

Die Blutdruckversuche zeigten bei allen Substanzen eine gewisse Wirksamkeit. Sie war aber in keinem Fall so stark, daß man die Narkosen lediglich als Folge einer Kreislaufdepression betrachten könnte. Diese Blutdruckwirkung zeigte bei fast allen Substanzen eine gewisse Gleichartigkeit und kann sehr wohl als charakteristisch angesehen werden. Mit der Injektion sinkt der Blutdruck sehr rasch, oft ziemlich tief, geht aber bald wieder zurück. Dabei übersteigt er zuweilen den Ausgangsdruck. Dann entwickelt sich langsam eine schwache Blutdrucksenkung, die in der Regel nach einiger Zeit wieder vollkommen ausgeglichen wird.

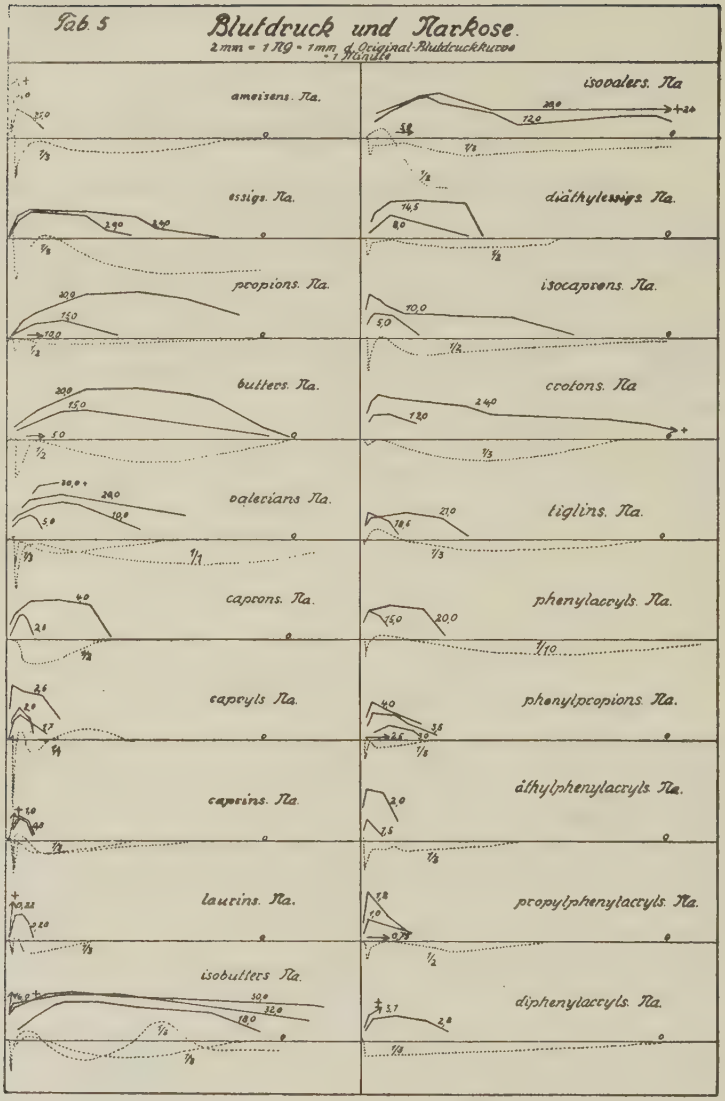
Eine wesentliche Atmungslähmung konnte mit den verwendeten Dosen nie beobachtet werden. Im Gegenteil zeigte sich häufig eine leichte Erregung der Atmung. Was von diesen Atmungs- und Blutdruckwirkungen auf unmittelbaren zentralen Effekt der injizierten Substanz zurückzuführen ist, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Ebensowenig läßt sich genau der Einfluß der großen, auch osmotisch wirksamen Salzmengen definieren. Den Haupteffekt stellt aber ohne Zweifel die

allgemeine zentrale Wirkung dar. Sie kommt entweder in Narkose oder Krampf zum Ausdruck. Wann jedoch das eine oder andere zu erwarten ist, darüber läßt sich vorläufig noch keine rechte Auskunft erteilen.

Zusammenfassung.

Man kann mit einfachen organischen Salzen prinzipiell echte Narkosen erzeugen. Sie sind teilweise ganz rein, häufig aber durch Krämpfe kompliziert. Bei einem Teil dieser Stoffe sind die Krämpfe nicht sehr stark; ihre konstitutionellen Beziehungen sind ungeklärt. Bei andern Stoffen beherrscht jedoch die Krampfwirkung das Bild völlig, sie beruht offenbar auf Calcium-Fällung. Blutdruck- und Atemwirkung der Substanzen sind teilweise charakteristisch, in ihrer Stärke aber relativ unbedeutend.

Tabelle 5


Tab. 5
Blutdruck und Narkose.
2 mm = 1 Hg = 1 mm d. Original-Blutdruckkurve
= 1 Minute
ameisens. Na.
essigs. Na.
propions. Na.
butters. Na.
valerians Na.
caprons. Na.
capryls Na.
caprins. Na.
laurins. Na.
isobutters Na.
isovalers. Na
diäthylessigs. Na.
isocaprons. Na.
crotons. Na
tiglins. Na.
phenylacryls. Na.
phenylpropions. Na.
äthylphenylacryls. Na.
propylphenylacryls. Na.
diphenylacryls. Na.

Erläuterung zu Tabelle 5.

(Die Tabelle 5 ist eine auf $^1/_3$ verkleinerte Abbildung einer Originalzeichnung. 0,66 mm der Tabelle entsprechen somit 2 mm der Originalzeichnung.

1. Die Abscisse gibt die Zeit an, 0,66 mm = 1 Minute.
2. Die Ordinate zeigt oberhalb der O-Linie die Narkosegrade (NG) an, 0,66 mm = 1 Narkosegrad. Zu „Narkosegrad" s. Tabelle 2.
3. Die Ordinate zeigt außerdem oberhalb der o-Linie die Steigerung des Blutdruckes, unterhalb der o-Linie die Senkung des Blutdruckes, die o-Linie selbst zeigt den normalen Blutdruck des Tieres während des Versuches. 0,66 mm = 1 mm der Originalkurven. 1 mm der Originalkurven entspricht ungefähr 4 mm Hg. $\pm$ 15 % Fehler. (Dieser Fehler rührt daher, daß der Hebelarm des Blutdruckschreibers infolge Konstruktion nicht während der ganzen Arbeit gleich lang gehalten werden konnte, daher der Abstand von der o-Linie der Originalkurve zur 100 mm - Linie nicht immer gleich ist. Da die Aufgabe nicht in genauen quantitativen Blutdruckmessungen bestand, konnte dieser Fehler unberücksichtigt bleiben). Die Blutdruckkurven sind gestrichelt.
4. Die Zahlen neben den Narkosekurven bedeuten die Dosis in ccm einer 1-molaren Lösung pro kg Körpergewicht.
5. Die Zahlen neben den Blutdruckkurven bedeuten diejenigen Bruchteile der in Tabelle 4 dargestellten schlafmachenden Dosen, die jeweils die dargestellte Blutdruckwirkung hervorgerufen haben.
6. Die Zeichen $+$ bedeuten Tod.

Literatur

1. Oswald, A.: Chemische Konstitution und pharm. Wirkung, 1924.
2. Mayer, H.: Untersuchung über eine toxische Wirkung der niederen Fettsäuren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886 21, 119.
3. Kobert, R. und Küssner, B.: Exp. Wirkung der Oxalsäure. Virchows Arch. 1879, 78, 209.
4. Koch, R.: Ueber die Wirkung der Oxalate im tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1881. 14, 53.
5. Januschke, H.: Ueber die Aufhebung der Oxalsäurevergiftung am Frosch und das Wesen der Oxalsäurevergiftung. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1909, 61, 363.
6. Patz u. Albertoni, P.: Die Wirkung und Verwandlung einiger Stoffe im Organismus in Beziehung zur Pathogenese der Acetonämie und des Diabetes. Arch. f. Exp. Path. und Pharm. 1884, 18. 239.
7. Faust, S. E. und Schminke: Ueber chronische Oelsäurevergiftung Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1910, 63, 107.
8. Friedenthal, H.: Ueber die Giftwirkung der Seifen und anderer kalkfällender Mittel. Arch. für Anatomie und Physiol. 1901, 145.
9. Ishizuka, T.: Ueber das physiologische Verhalten von Malein- und Fumarsäure. Jahrber. f. Tierchem. 1896, 26, 97.
10. Pohl, J.: Zur Lehre von der Wirkung substituierter Fettsäuren, Arch. f. exp. und Pharm. 1888, 24, 142.
11. Meyer, H.: Ueber Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure, Arch. Path. und Pharm. 1886, 1, 97.
12. Richardson, B.: On the physiological action of the organic hydrids. Med. Times und Gazette 1871 II, 371, 401, 490.

Lebenslauf.

Ich, Kurt Hoehne, wurde am 10. August 1911 als Sohn des im Felde gefallenen Apothekers Arthur Hoehne und seiner Ehefrau Emmy geb. Brandt in Lübek geboren. Bis Quinta besuchte ich das Katharineum in Lübek und später das Kaiserin Augusta Victoria-Gymnasium Plön in Holstein. Dort erlangte ich das Zeugnis der Reife. Darauf bezog ich die Universität Leipzig und legte dort nach 5 Semestern mein ärztliches Vorexamen ab. Darauf studierte ich 2 Semester in Würzburg und 1 Semester in Rostock. Zur Beendigung meines Studiums begab ich mich nach Tübingen und legte dort im Frühjahr 1936 das Medizinische Staatsexamen ab. Ab 30. September 1936 war ich im Institut für Pharmakologie in Tübingen als Medizinalpraktikant tätig.